

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 209/34, 209/30, 401/12, 403/12, 417/12, A61K 31/40, 31/44, 31/47, 31/415, 31/425, 31/55

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/62882

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

9. Dezember 1999 (09.12.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/03692

A1

(22) Internationales Anmeldedatum:

28. Mai 1999 (28.05.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 24 922.5

4. Juni 1998 (04.06.98)

DE

- (71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE).
- (72) Erfinder: HECKEL, Armin; Geschwister-Scholl-Strasse 71, D-88400 Biberach (DE). WALTER, Rainer, Probststrasse 3, D-88400 Biberach (DE). GRELL, Wolfgang; Geschwister-Scholl-Strasse 18, D-88400 Biberach (DE). VAN MEEL, Jacobus, C., A.; Schubertweg 4, D-88441 Mittelbiberach (DE). REDEMANN, Norbert; Köhlesrain 48, D-88400 Biberach (DE).
- (74) Anwälte: LAUDIEN, Dieter usw.; Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FL, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: SUBSTITUTED INDOLINONES, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS
- (54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLINONE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

$$R_{2} \xrightarrow{R_{3}} N \xrightarrow{R_{4}} R_{5}$$

$$R_{1}$$

$$R_{2} \xrightarrow{R_{1}} N$$

$$R_{3} \xrightarrow{R_{4}} R_{5}$$

$$R_{5} \xrightarrow{R_{5}} R_{5}$$

(57) Abstract

The invention relates to substituted indolinones of general formula (I) in which R1 to R5 and X are defined as in Claim No. 1, to the isomers thereof, and to their salts, especially to the physiologically compatible salts thereof, which exhibit valuable pharmacological characteristics, especially an inhibiting effect on different kinases and cyclin/CDK complexes, and on the proliferation of different tumor cells. The invention also relates to medicaments containing these compounds, to their use, and to a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der R1 bis R5 und X wie im Anspruch (1) definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

				7.0	Lesotho	SI	Slowenien
AL	Albanien	ES	Spanien	LS		SK	Slowakei
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litanen	SN	4-0
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg		Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Мовасо	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IR	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
Cυ	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
cz	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	Ц	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
RE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

SUBSTITUIERTE INDOLINONE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{c|c}
R_3 \\
R_4 \\
R_5
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R_4 \\
R_5
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R_1 \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R_1 \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R_4 \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R_5 \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R_1 \\
\end{array}$$

deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R, ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R. kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen $R_{\rm i}$ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest dar-

stellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

 R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{2-4} -Alkanoylgruppe,

 R_2 eine Carboxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die ab Position 2 bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 - $C(R_4NR_5)$ = Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylsulfenyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfenyl-, Phenylsulfinyl-, Phenylsulfonyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, C_{2-5} -Alkanoylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkylamino)- C_{2-5} -alkanoyl-aminogruppe substituiert sein kann,

 R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4NR_5) = Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C_{2-3} -Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, C_{2-5} -Alkanoylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{2-5} -alkanoylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-5} -alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkylaminosulfonyl-oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamine oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätz-lich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C_{1-7} -Alkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{1-4} -Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C₁₋₄-Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-,
Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe,
wobei die Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome,
durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und die
Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in
2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe subsituierte Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe ankondensiert ist,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können,

eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen zusätzlich durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können oder an die die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1.3}-Alkylgruppe.

Desweiteren Kommen die in einer Verbindung der obigen allgemetnen Formel I verhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen durch in-vivo abspaltbare Reste substituiert sein.

Hierbei kommen zusätzlich zu den bereits vorstehend erwähnten Alkoxycarbonyl- und Alkanoylgruppen in-vivo abspaltbare Reste wie eine Acylgruppe wie die Benzoyl-, Pyridinoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe wie die Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyl- oxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-

 R_c eine $C_{1-8}\text{-}Alkyl\text{--},\ C_{5-7}\text{-}Cycloalkyl\text{--},\ Phenyl\text{--} oder\ Phenyl\text{--}C_{1-3}\text{--}al-kylgruppe,}$

 $\rm R_e$ ein Wasserstoffatom, eine $\rm C_{1-3}\text{-}Alkyl\text{-}$, $\rm C_{5-7}\text{-}Cycloalkyl\text{-}$ oder Phenylgruppe und

 $\rm R_d$ ein Wasserstoffatom oder eine $\rm C_{1-3}\text{-}Alkylgruppe}$ oder der $\rm R_cCO\text{-}O\text{-}(R_dCR_e)\text{-}O\text{-}Rest$ darstellen,

zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R, ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Aminocarbonylgruppe,

 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die ab Position 2 bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 - $C(R_4NR_5)$ = Gruppe durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

 R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyloder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclopentylound Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4NR_5) = Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C₂₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Methylamino-, Dimethylamino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich eine Methylgruppe in den vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C_{2-5} -Alkanoylamino-, $N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{2-5}$ -alkanoylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, $N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-5}$ -alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -phenylsulfonylamino- oder Aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-,

C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- GC. N-(C₁₋₅-Alkyl)
C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils ein Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C_{1-7} -Alkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylamino-oder Phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-gruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{2-4} -Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C_{1-4} -Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch eine Aminogruppe subsituierte Pyrazino- oder Thiazologruppe ankondensiert ist,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Pyridylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylgruppe, an die über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

R₅ ein Wasserstoffatom eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I,in denen R_1 bis R_3 und R_5 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

 R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert C_{5-7} -Cyclo alkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4NR_5) = Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₂₋₅-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Al-kylamino)-C₂₋₅-alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylaminogruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-, C₅₋₇-Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine C₄₋₇-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die

WO 99/62882 PCT/EP99/03692

= 10 -

vorstehend erwähnten C_{5-7} -Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxy-

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R_1 bis R_5 wie vorstehend erwähnt definiert sind und R_2 in Position 5 steht,

insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen

gruppe substituiert sein können, bedeutet,

X ein Sauerstoffatom,

R, ein Wasserstoffatom,

R, in 5-Stellung eine Aminocarbonylgruppe,

 R_3 ein Wasserstollatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die endständig durch ein Chior- oder Bromatom oder durch eine Phenylmulfo
nylgruppe substituiert sein kann,

 R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyloder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4 NR $_5$) = Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-,

- 11 -

1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5- bis 6-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5 bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe, die durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkylen-iminogruppe substituiert ist, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Amino-, Methylamino- oder Ethylaminogruppe substituiert sind, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine Benzyl- oder Phenylethylgruppe substituiert ist, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chloroder Bromatom, durch eine Methyl-, Mathoxy-, Cyano-, Tri-fluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxy-gruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

 R_s ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

PCT/EP99/03692 WO 99/62882

- 12 -

X ein Sauerstoffatom,

R, ein Wasserstoffatom,

R, in 5-Stellung eine Aminocarbonylgruppe,

R, ein Wasserstoffatom oder eine C1-4-Alkylgruppe,

R, eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C1-3-Alkylamino-, Di-(C1-3-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenylpiperazino-, 5 bis 6-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgroppe, darch eine Methyl-, ... 🐇 Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Bydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Amino-, Methylamino- oder Ethylaminogruppe substituiert sind, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine Benzylgruppe substituiert ist und in der der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert, durch Methyl- oder Methoxygruppen disubstituiert oder durch Methyl- oder Methoxygruppen trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

R_s ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

. 4 .

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino) 1-butyl-methylen]5-amido-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (e) 3-Z-(1-Phenylamino-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chlorbenzyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

- (h) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (1) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und
- (m) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen)5-amido-2-indolinon

sowie deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäl erhält man die neuen Verbindungen beispielse es weise mach folgenden im Prinzip literaturbekammten Werfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_2$$
 X
 R_2
 X
 R_6
 X
 X
 X

in der

X und R_3 wie eingangs erwähnt definiert sind, R_2 ' die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R_2 ' oder R_6

- 15 -

auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R_2 ' oder R_6 die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z_1 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$H - N = R_{A}$$
 (III),

in der

 R_4 und R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

16 -

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umanidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak. Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die R_2 eine der eingangs erwähnten Aminocarbonylgruppe darstellt:

Amidierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 17 -

HO-CO
$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_5
 R_1

in der

WO 99/62882

 R_1 und R_3 bis R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$H - (R_2NR_8) \qquad (V),$$

in der

 R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-3} -Alkylgruppen bedeuten.

Die Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Amidierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder

Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylaminooder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird mit einem Alkylierungsmittel wie eimem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat wie Methyljodid, Dimethylsulfat oder Propylbromid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylensblessid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyldisopropylamin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserent-

WO 99/62882 PCT/EP99/03692

- 20 -

ziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

- 211 -

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsaure, Salzsaure oder Schwefelsaure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch. z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsaure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem

Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

- 22 -

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure
wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter
Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan,
Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diametereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestes 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus

einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+) - oder (-) -Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+) - oder (-) - Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder Granischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwazserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis V sind teilweise literaturbekannt oder man

PCT/EP99/03692

erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder werden in den Beispielen beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstofatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere inhibierende Wirkungen auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe, auf die Proliferation kultivierter humaner Tumor-Zellen sowie nach oraler Gabe auf das Wachstum von Tumoren in Nacktmäusen, die mit humanen Tumorzellen infiziert worden waren.

Beispielsweise wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

Test 1

Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym, -Aktivität in vitro
High FiveTM Insekten-Zellen (BTI-TN-5B1-4), die mit einem hohen
Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für
die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen

MUZZT. Durch die Verwendung eines Baculovirus-Vektors, der zwei
Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, P10-enhancer
promoter), wurden GST-tagged Cycline (z.B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His6-tagged CDK-Untereinheit
(z.B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle exprimiert. Das
aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa
379-928) wurde in E. coli produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinase-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6 und für Cyclin D3/CDK6.

- 25 -

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysaten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichloressigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0.5%iger Phosphorsäure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. Pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Messungen durchgeführt; IC50-Werte für die Enzym-Inhibition wurden berechnet.

Test 2

Inhibierung der Profileration von kultivierten humanen Tumor-

Zellen der Leicmycsarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin (2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar® multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: <1%) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde 14C-Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an 14C-Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig Scintillations Zähler gemessen. IC50-Werte für die Inhibierung der Proliferation (= Inhibierung von eingebautem ¹⁴C-Thymidin) wurden - unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung - berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

Test 3

In vivo Effekte an Tumor-tragenden Nacktmäusen

10⁶ Zellen [SK-UT-1B, oder non-small cell Lungen-Tumor NCI-H460 (erhalten von ATCC)] in einem Volumen von 0.1 ml wurden in männliche und/oder weibliche Nacktmäuse (NMRI nu/nu; 25-35 g; N = 10-20) subkutan injiziert; alternativ wurden kleine Stückchen von SK-UT-1B- oder NCI-H460-Zellklumpen subkutan implantiert. Eine bis drei Wochen nach Injektion bzw. Implantation wurde ein Kinase-Inhibitor täglich für die Dauer von 2 bis 4 Wochen oral (per Schlundsonde) appliziert. Die Tumor-Größe wurde dreimal pro Woche mit einer digitalen Schieblehre gemessen. Der Effekt eines Kinase-Hemmers auf das Tumor-Wachstum wurde als Prozentinhibierung im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontroll-Gruppe bestimmt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests 2:

772-2-3	77 3 22
Verbindung	Hemmung der SKUT-
(Beispiel Nr.)	1B-Proliferation
	IC ₅₀ [μM]
1(11)	0.032
1(8)	0.060
1(26)	0.036
1(3)	0.040
1(1)	0.100
1(96)	0.005
1(91)	0.010
1(95)	0.008
1(51)	0.013
1 (105)	0.019
1(110)	0.020
1 (117)	0.020
1 (71)	0.030

Auf Grund ihrer biologischen E genschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

3

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "State-of-art" Verbindungen wie anderen Cytostatika verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Aupseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Legungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel I

1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

10,5 g 2-Indolinon-5-carbonsäuremethylester (Herstellung analog Ogawa, Hidenori et al. in Chem.Pharm.Bull 36, 2253-2258 (1988)) werden in 30 ml Acetanhydrid 4 Stunden bei 140°C gerührt. Anschließend läßt man abkühlen, gießt auf Eiswasser und saugt den Niederschlag ab. Das Produkt wird nochmals mit Wasser gewaschen, dann in Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

- 29 -

Ausbeute: 11 g (86 % der Theorie),

 R_f -Wert: 0,63 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

Beispiel II

1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-carbon-säuremethylester

11 g 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 110 ml Acetanhydrid und 30 ml Orthovaleriansäuretriethylester 2 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird einrotiert, der Rückstand mit Ethes gewaschen und abgesaugt.

Ausbeube: 31,5 g (67 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether/Essigester = 4:5:1)

Analog Beispiel II werden folgende Verbindugen hergestellt:

- (1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure-methylester
- Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Orthoameisensäuretrimethylester
- (2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Orthoessigsäuretriethylester

grande a samparia de la 🔏 grande e 📲

- 30 -

(3) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester
Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester
und Orthopropionsäuretriethylester

Beispiel III

28,0 g Rink-Harz (MBHA-Harz, Firma Novobiochem) läßt man in
330 ml Dimethylformamid quellen. Anschließend gibt man 330 ml
30%iges Piperidin in Dimethylformamid zu und schüttelt 7 Minuten, um die 9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-Gruppe abzuspalten. Dann wird das Harz mehrmals mit Dimethylformamid gewaschen. Schließlich gibt man 7,3 g 10,5 g 2-Indolinon-5-carbonsäure (Herstellung analog Ogawa, Hidenori et al. Chem.Pharm.
Bull 36, 2253-2258 (1988)), 5,6 g Hydroxybenzotriazol, 13,3 g
O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat und 5,7 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 300 ml Dimethylformamid zu und schüttelt 1 Stunde. Dann wird die Lösung
abgsaugt und das Harz fünfmal mit 300 ml Dimethylformamid und
dreimal mit 300 ml Methylenchlorid gewaschen. Zum Trocknen wird
Stickstoff.durch das inter geblasen.

Ausbeute: 20 g beladenes Harz

Beispiel IV

0,4 g des gemäß Beispiel III hergestellten belegten Harzes werden mit 2,5 ml Acetanhydrid bei 90°C 1 Stunde gerührt. Dann gibt man 2,5 ml Orthovaleriansäuretrimethylester zu und schüttelt weitere 3 Stunden bei 110°C. Danach wird das Harz abgesaugt und mit Dimethylformamid, Methanol und schließlich mit Methylenchlorid gewaschen.

Ausbeute: 0,6 g feuchtes Harz

Analog Beispiel IV werden folgende belegte Harze hergestellt:

- 31 -
- (1) Mit 3-Z-(1-Ethoxy-methylen]-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Ortho-ameisensäuretriethylester
- (2) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthoessigsäuretrimethylester
- (3) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-ethyl-methylen]-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthopropionsäuretrimethylester
- (4) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-propyl-methylen]-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthobuttersäuretrimethylester
- (5) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-ethenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und 3,3,3-Triethoxyprop-1-en
- (6) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-(3-brom-pa.c.gl)-methylen]-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und 4-Brom-orthobuttersäuretrimethylester
- (7) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-(2-phenylsulfonyl-ethyl)-methylen]-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und 3-Phenylsulfonyl-orthopropionsäuretriethylester

Beispiel V

4-(N-Ethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

6 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 25 ml 10%iger ethanolischer Ethylaminlösung versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung einrotiert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit verdünnter Na-

tronlauge gewaschen. Schließlich wird die organische Phase eingeengt.

Ausbeute: 2.3 g (46 % der Theorie),

 R_f -Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-(N-Cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(N-Isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(N-Butyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(N-Benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(Pyrrolidino-methyl)-nitrobenzol.
- 4- (Morpholino-methyl) -nitrobenzol
- 4-(Piperidino-methyl)-nitrobenzol.
- 4-(Hexamethylenimino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(4-Hydroxy-piperidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(4-Methyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(4-Ethyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(4-Isopropyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(4-Phenyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol

- 33 -

WO 99/62882 PCT/EP99/03692

```
4-(4-Benzyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
```

- 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(Dimethylamino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(Di-n-propylamino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazino-methyl)-nitrobenzol
- 3-(Dimethylamino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(2-Diethylamino-ethyl)-nitrobenzol
- 4-(2-Morpholino-ethyl)-nitrobenzol
- 4-(2-Pyrrolidino-ethyl)-nitrobenzol
- 4-(2-Piperidino-ethyl)-nitrobenzol
- 4 4 (N-Edgl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - 4-(N-n-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - 4-[N-Methyl-N-(4-chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 - 4-[N-Methyl-N-(4-bromphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 - 4-[N-Methyl-N-(3-chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 - 4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenylmethyl)-aminomethyl]-nitro-benzol
 - 4-[N-Methyl-N-(4-methoxyphenylmethyl)-aminomethyl)-nitrobenzol
 - 4-[N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-nitrobenzol

WO 99/62882 PCT/EP99/03692

- 34 -

- 4-[N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-(4-chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-(2,6-Dimethyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(Thiomorpholino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(S-Oxido-thiomorpholino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(S,S-Dioxido-thiomorpholino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(Azetidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(3,5-Dimethyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(4-Phenyl-piperazinyl-methyl)-nitrobenzol
- 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-nitrobenzol
- 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-(3-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol

- 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(Diisopropylamino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(Di-n-propylamino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(Diisobutylamino-methyl)-nitrobenzol
- 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- 4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yi methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitroben-zol
- 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitroben-zol
- 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol

- 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-(Dibenzylamino-methyl)-nitrobenzol
- 4-[N-(4-Nitro-benzyl)-N-propyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-[N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- 4-(N-benzyl-N-allyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-[N-(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-ni-trobenzol
- 4-{7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)atepin-3-yl-methyl)-ni-
- 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-ni-trobenzol
- 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-ni-trobenzol
- 4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-me-thyl)-nitrobenzol
- 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-ni-trobenzol

WO 99/62882 PCT/EP99/03692

- 37 -

4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-ni-trobenzol

4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitro-benzol

4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitro-benzol

4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl)-methyl)-ni-trobenzol

4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-me-thyl) Phit cobenzol

4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-me-thyl)-nitrobenzol

4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel VI

4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol 2,2 g 4-(N-Ethyl-aminomethyl)-nitrobenzol werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 2,6 g Di-tert.butyl-dicarbonat 30 Minu-

ten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser gewaschen und eingeengt.

Ausbeute: 3,4 g (97 % der Theorie),

 R_f -Wert: 0,90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

PCT/EP99/03692 WO 99/62882

- 38 -

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 4-[N-(4-Chlorphenylmethyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]nitrobenzol
- 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)nitrobenzol
- 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

Beispiel VII

4-(N-Ethyl-M-tert butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin 6,4 g 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol werden in 60 ml Methanol gelöst und mit 1,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingeengt.

Ausbeute: 4,78 g

 R_f -Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 4-[N-(4-Chlorphenylmethyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)anilin
- 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

WO 99/62882

```
4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
```

4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

- 39 -

PCT/EP99/03692

- 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- 4-(Pyrrolidino-methyl)-anilin
- 4-(Morpholino-methyl)-anilin
- 4-(Piperidino-methyl)-anilin
- 4-(Hexamethylenimino-methyl)-anilin
- 4-(4-Hydroxy-piperidino-methyl)-anilin
- 4-(4-Methyl-piperidino-methyl)-anilin
- 4-(4-Ethyl-piperidino-methyl) anilin
- 4-(4-Isopropyl-piperidino-methyl)-anilin
- 4-(4-Phenyl-piperidino-methyl)-anilin
- 4-(4-Benzyl-piperidino-methyl)-anilin
- 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidino-methyl)-anilin
- 4-(Dimethylamino-methyl)-anilin
- 4-(Di-n-propylamino-methyl)-anilin
- 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazino-methyl)-anilin
- 3-(Dimethylamino-methyl)-anilin

~ 40 -

- 4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin
- 4-(2-Morpholino-ethyl)-anilin

WO 99/62882

- 4-(2-Pyrrolidino-ethyl)-anilin
- 4-(2-Piperidino-ethyl)-anilin
- 4-(N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Methyl-N-(4-chlorphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Methyl-N-(4-bromphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Methyl-N-(3-chlorphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin

PCT/EP99/03692

- 4-(N-Methyl-N-(4-methoxyphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
- 4-[N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-(4-chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-anilin
- 4-(2,6-Dimethyl-piperidino-methyl)-anilin
- 4-(Thiomorpholino-methyl)-anilin
- 4-(S-Oxido-thiomorpholino-methyl)-anilin
- 4-(S,S-Dioxido-thiomorpholino-methyl)-anilin
- 4-(Azetidino-methyl)-anilin

WO 99/62882

- 41 -

- 4-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-methyl)-anilin
- 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilin
- 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl)-anilin
- 4-(3,5-Dimethyl-piperidino-methyl)-anilin
- 4-(4-Phenyl-piperazino-methyl)-anilin
- 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-anilin
- 4-[N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-anilin
- 4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin
- 4-[N-(3-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilan
- 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-anilin
- 4-(Diisopropylamino-methyl)-anilin
- 4-(Di-n-propylamino-methyl)-anilin
- 4-(Diisobutylamino-methyl)-anilin
- 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

WO 99/62882

- 4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-anilin
- 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
- 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
- 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-anilin
- 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- 4-122 (4-Witt: phenethyl) -N-methyl-aminomethyl) -anilin
- 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
- 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-anilin
- 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 4-(Dibenzylamino-methyl)-anilin
- 4-[N-(4-Nitro-benzyl)-N-propyl-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl)-anilin

- 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-anilin
- 4-[N-Benzyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminomethyl]-anilin
- 4-[N-(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- 4-(7,8-Dimethoxy-2.3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-me-thyl)-anillin
- 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
- 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
- 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
- 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
- 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
- 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin

- 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin
- 4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-me-thyl)-anilin
- 4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-me-thyl)-anilin
- 4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin

- 45 -

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

3-Z-(1-Phenylamino-1-butyl-methylen)-5-amido-2-indolinon 600 mg eines gemäß Beispiel IV hergestellten Harzes werden in 3 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 0,4 g Anilin 10 Stunden bei 70°C geschüttelt. Anschließend wird abfiltriert und das Harz mehrmals mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Anschließend gibt man für 2 Stunden 3 ml methanolischen Ammoniak zu, um die Acetylgruppe abzuspalten. Schließlich gibt man nach weiterem Waschen mit Dimethylformamid und Methylenchlorid 4 ml 10%ige Trifluoressigsäure in Methylenchlorid während 90 Minuten zu, trennt das Harz ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird mit wenig 1N Natronlauge aufgenommen und mit wenig Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 37 mg

 R_f -Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₀H₂₁N₃O₂

Massenspektrum: $m/z = 335 (M^*)$

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-(1-Phenylamino-methylen)-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(1) hergestellten Harz und Anilin

 R_f -Wert: 0,59 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{16}H_{13}N_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 279 (M^{+})$

(2) 3-Z-[1-(4-Methyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Methylanilin

 R_{t} -Wert: 0,44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

```
C_{18}H_{17}N_3O_2
```

Massenspektrum: $m/z = 307 (M^{+})$

(3) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Chloranilin

 R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{17}H_{14}ClN_3O_2$

Massenspektrum: m/z = 327/329 (M⁺)

(4) 3-Z-[1-(4-Ethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und $4\text{-}Ethylanilin}$

 R_f -Wert: 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{19}H_{19}N_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 321 (M^{+})$

(5) 3-Z-[1-(4-Methoxy-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amidoindolinen

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(?) hergestellt und 4-Methoxyanilin

 R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{18}H_{17}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 323 (M^{+})$

(6) 3-Z-[1-(4-Jod-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-in-dolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Jodanilin

 R_f -Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{17}H_{14}IN_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 419 (M^{+})$

- 47 -

(7) 3-Z-[1-(4-Fluor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Fluoranilin

 R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{17}H_{14}FN_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 311 (M^{*})$

(8) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Bromanilin

 R_f -Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{17}H_{14}BrN_3O_2$

Massenspektrum: m/z = 371/373 (M⁺)

(9) 3-Z-(1-Phenylamino-1-methyl-methylen)-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und Anilin

 R_f -Wert: 0,58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{17}H_{15}N_3C_2$

Massenspektmum: m/z = 293 (M⁺)

(10) 3-Z-(1-Amino-1-methyl-methylen)-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und Ammoniak

 R_f -Wert: 0,23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{11}H_{11}N_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 217 (M^{\dagger})$

(11) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Piperidino-methyl)-anilin

 $R_f\text{-Wert: 0,31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)} \\ C_{23}H_{26}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 390 (M^{+})$

(12) 3-Z-[1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Pyrrolidino-methyl)-anilin R_f -Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) C22H24N4O2 Massenspektrum: $m/z = 376 (M^{+})$ (13) 3-Z-[1-(4-Dipropylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(Di-n-propylamino-methyl)-anilin R_f -Wert: 0,71 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) $C_{24}H_{30}N_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 406 (M^{+})$ (14) 3-Z-[1-[4-(2-Piperidinoethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(2-Piperrulao-Ethyl) anilin R_f -Wart: 0,38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) $C_{24}H_{28}N_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 404 (M^{+})$ (15) 3-Z-[1-[4-(2-Diethylaminoethyl)-phenylamino]-1-methylmethylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(2-Diethylaminoethyl)-anilin R_f -Wert: 0,33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) $C_{23}H_{28}N_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 393 (M^{+})$ (16) 3-Z-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl-phenylamino)-1-methylmethylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und

4-(Hexamethylenimino-methyl)-anilin

```
R_f\text{-Wert: 0,34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)} $$ C_{24}H_{28}N_4O_2$$ Massenspektrum: m/z = 404 (M*)
```

(17) 3-Z-[1-[4-(N-Methyl-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(N-Methyl-N-methansulfonyl-amino)-anilin R_f -Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{19}H_{20}N_4O_4S$ Massenspektrum: m/z = 400 (M*)

(18) 3-Z-[1-(4-Methansulfonylamino-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Methansulfonylamino)-anilin R_f -Wert: 0,31(Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{18}H_{18}N_4O_4S$ Massenspektrum: m/z = 386 (M*)

(19) 3-Z-[1-(4-Bromphenylamino)-1-ethyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(3) hergestellten Harz und <math>4-Bromanilin $R_f-Wert: 0,52$ (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{18}H_{16}BrN_3O_2$ Massenspektrum: m/z = 385/387 ($M^*/M+2^*$)

(20) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-ethyl-methylen]-5-amido-2-indolinon . Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(3) hergestellten Harz und 4-(Piperidino-methyl)-anilin $R_f\text{-Wert: 0,42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)} \\ C_{24}H_{28}N_4O_2 \\ \text{Massenspektrum: m/z = 404 (M^+)}$

A STATE OF THE STA

(21) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-propyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(4) hergestellten Harz und 4-(Piperidino-methyl)-anilin

 $R_f\text{-Wert: 0,49}$ (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) $C_{25}H_{30}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 418 (M^{+})$

(22) 3-Z-[1-(4-Bromphenylamino)-1-propyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(4) hergestellten Harz und 4-Bromanilin

 R_f -Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{19}H_{18}BrN_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 399/401 (M^{+}/M+2^{+})$

(23) 3-Z-[(4-Bromphenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(1) hergestellten Harz und 4-Bromanilin

 $C_{16}H_{12}BrN_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 357/339 (M^2/N_{\odot})$

(24) 3-Z-[(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(1) hergestellten Harz und 4-(Piperidino-methyl)-anilin

 $C_{22}H_{24}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 376 (M^{+})$

(25) 3-Z-[1-(4-Bromphenylamino)-1-butyl-methylen]-5-amido-2-in-dolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV hergestellten Harz und 4-Bromanilin

 R_f -Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{20}H_{20}BrN_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 413/415 (M^{\dagger}/M+2^{\dagger})$

- 51 -

(26) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV hergestellten Harz und 4-(Piperidino-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) $C_{26}H_{32}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 432 (M^{+})$

- (27) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-ethenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(5) hergestellten Harz und 4-(Piperidino-methyl)-anilin
- (28) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(3-brompropyl)methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(6) hergestellten Harz und
- 4-(Piperidino-methyl)-anilin
- (29) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(2-phenylsulfonylethyl)-methylen]-5-amido-2-indolinon Heighstellt aus dem gemäß Beispiel IV(7, horgestellten Harz und 4-(Piperidino-methyl)-anilin
- (30) 3-Z-[1-[4-(2,6-Dimethylpiperidinomethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(2,6-Dimethylpiperidinomethyl)-anilin
- (31) 3-Z-[1-(4-Thiomorpholinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und

4-(Thiomorpholino-methyl)-anilin R_r-Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: $m/z = 408 (M^{+})$

C22H24N4O2S

WO 99/62882 PCT/EP99/03692

- 52 -

(32) 3-Z-[1-[(4-Thiomorpholino-S-oxid-methyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Thiomorpholino-S-oxid-methyl)-anilin $R_f\text{-Wert: 0,21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)} \\ C_{22}H_{24}N_4O_3S$

Massenspektrum: $m/z = 425 (M+H^{*})$

- (33) 3-Z-[1-[4-(Thiomorpholino-S,S-dioxid-methyl)-phenylamino]1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
 4-(Thiomorpholino-S,S-dioxid-methyl)-anilin
- (34) 3-Z-[1-(4-Azetidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Azetidino-methyl)-anilin
- (35) $3-Z-[1-[4-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-methyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt and dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten harz 4-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-methyl)-anilin <math>R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{22}H_{22}N_4O_2$ Massenspektrum: m/z = 375 (M+H⁺)
- (36) 3-Z-[1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-phenyl-amino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und <math>4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilin $R_f-Wert: 0,20$ (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{23}H_{24}N_4O_2$ Massenspektrum: m/z=389 (M+H⁺)
- (37) 3-Z-[1-[4-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidinomethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

PCT/EP99/03692 WO 99/62882

```
- 53 -
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl)-anilin
R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{24}H_{26}N_4O_4
Massenspektrum: m/z = 435 (M+H^{+})
(38) 3-Z-[1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidino-methyl)-phenylamino]-
1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-(3,5-Dimethyl-piperidino-methyl)-anilin
R<sub>f</sub>-Wert: 0,16 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{25}H_{30}N_4O_2
Massenspektrum: m/z = 418 (M^{\dagger})
(39) 3-Z-[1-[4-(4-Phenyl-piperazino-methyl)-phenylamino]-1-me-
thyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-(4-Phenyl-piperazino-methyl)-anilin
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{28}H_{29}N_5O_2
Massenspektrum: w/2 = 468 (M+H*)
(40) 3-Z-[1-[4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-phenyl-
amino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz
4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-anilin
C_{29}H_{30}N_4O_3
Massenspektrum: m/z = 483 (M+H^{+})
(41) 3-Z-[1-(3-Methoxy-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-
2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
3-Methoxy-anilin
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
```

 $C_{18}H_{12}N_{2}O_{3}$

Massenspektrum: m/z = 323 (M^{+})

WO 99/62882 PCT/EP99/03692

- 54 "

(42) 3-Z-[1-(3-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und $3\text{-}Amino\text{-}benzoesäureethylester}$

C20H19N3O4

Massenspektrum: $m/z = 365 (M^{*})$

(43) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methylmethylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Dimethylaminomethyl-anilin

 $C_{20}H_{22}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 351 (M+H^{+})$

- (44) 3-Z-[1-[4-(4-Cyclohexyl-piperidino-methyl)-phenylamino]1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
 4-(4-Cyclohexyl-piperidino-methyl)-anilin
- (45) 3-Z-[1-(4-Morpholino-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem genäß Beispiel TV(2) hergestellten Harz und 4-Morpholino-anilin $C_{21}H_{22}N_4O_3$ Massenspektrum: $m/z=378~(M^{\circ})$
- (46) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Amino-N-methyl-piperidin $C_{17}H_{22}N_4O_2$ Massenspektrum: m/z=314 (M^{\dagger})
- (47) 3-Z-[1-(4-Methylcyclohexylamino)-1-methyl-methylen]-5-ami-do-2-indolinon
 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
 4-Methyl-cyclohexylamin

```
C_{18}H_{23}N_3O_2
Massenspektrum: m/z = 313 (M<sup>+</sup>)
(48) 3-Z-(1-Cyclopentylamino-1-methyl-methylen)-5-amido-2-in-
dolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
Cyclopentylamin
R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
C16H19N3O2
Massenspektrum: m/z = 285 (M^{\dagger})
(49) 3-Z-(1-Isopropylamino-1-methyl-methylen)-5-amido-2-indoli-
non
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
Isopropylamin
C_{14}H_{17}N_3O_2
Massenspektrum: m/z = 259 (M^{+})
(50) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonylmethylaminomethyl-phenylamino)-
1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel (10(2)) henguntellten Harz und 👾 🗀 🖫 🚌
4-(Ethoxycarbonylmethyl-N-tert.butyloxycarbonyl-Eminomethyl)-
anilin
C21H22N4O4
Massenspektrum: m/z = 394 (M^{\dagger})
(51) 3-Z-[1-(4-Benzylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methy-
len]-5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-(N-Benzyl-N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
R<sub>f</sub>-Wert: 0,24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{25}H_{24}N_4O_2
Massenspektrum: m/z = 412 (M^{\dagger})
```

- 56 -

(52) 3-Z-[1-(4-Butylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(N-Butyl-N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl)-amilin R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) C22H26N4O2 Massenspektrum: $m/z = 378 (M^{+})$ (53) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(N-Ethyl-N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl)-anilin R_r -Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) $C_{20}H_{22}N_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 351 (M+H^{+})$ (54) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[Cyclohexyl-(N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl]-anilin C24H22II4O2 Massenspektrum: $m/z = 405 (M+H^*)$ (55) 3-Z-[1-(4-Isopropylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(N-Isopropyl-N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl)-anilin C2, H24N4O2 Massenspektrum: $m/z = 365 (M+H^*)$ (56) 3-Z-[1-(4-Trifluormethoxy-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Trifluormethoxy-anilin $C_{18}H_{14}F_{3}N_{3}O_{3}$ Massenspektrum: $m/z = 377 (M^{+})$

(57) 3-Z-[1-(4-Difluormethoxy-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Difluormethoxy-anilin R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{18}H_{15}F_2N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 359 (M+H^*)$ (58) 3-Z-[1-(4-Brom-3-chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Brom-3-chlor-anilin C17H13BrClN3O2 Massenspektrum: $m/z = 405/407/409 (M^*/M+2^*/M+4^*)$ (59) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-3-brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Trifluormethyl-3-brom-anilin $C_{18}H_{13}BrF_{3}N_{3}O_{2}$ Nossenspekturum: $m/z = 439/441 (M^*/M+2^*)$ (60) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(1) hergestellten Harz und 4-Chlor-anilin C16H12ClN3O2 Massenspektrum: m/z = 312/314 (M⁺) (61) 3-Z-[1-(3-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 3-Brom-anilin $C_{17}H_{14}BrN_3O_2$ Massenspektrum: m/z = 371/373 (M⁺)

PCT/EP99/03692

WO 99/62882

***** 58 -

```
(62) 3-Z-[1-(3-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-
2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
3-Chlor-anilin
C_{17}H_{14}ClN_3O_2
Massenspektrum: m/z = 327/329 (M<sup>+</sup>)
(63) 3-Z-[1-(2-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-
2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
2-Chlor-anilin
C_{17}H_{14}ClN_3O_2
Massenspektrum: m/z = 327/329 (M<sup>+</sup>)
(64) 3-Z-[1-(4-Brom-3-methyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Brom-3-methyl-anilin
R_r-Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{18}H_{16}BrN_{3}O_{2}
Massenspektrum: m/z = 3.65/387 (M<sup>4</sup>)
(65) 3-Z-[1-(4-Brom-3-methoxy-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Brom-3-methoxy-anilin
R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C,8H,6BrN,0,
Massenspektrum: m/z = 401/403 (M<sup>+</sup>)
(66) 3-Z-[1-(4-Fluor-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Fluor-3-nitro-anilin
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{17}H_{13}FN_{4}O_{4}
Massenspektrum: m/z = 356 (M^{+})
```

```
(67) 3-Z-[1-(4-Brom-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Brom-3-nitro-anilin
R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C,2H,3BrN4O4
Massenspektrum: m/z = 416/418 (M<sup>+</sup>)
(68) 3-Z-[1-(4-Ethyl-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Ethyl-3-nitro-anilin
R<sub>r</sub>-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{19}H_{18}N_4O_4
Massenspektrum: m/z = 366 (M^{+})
(69) 3-Z-[1-(4-Chlor-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Chlor-3-nitro anilim
C,7H,3ClN4O4
Massenspektrum: m/z = 371/373 (M<sup>+</sup>)
(70) 3-Z-[1-(3-Nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-
2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
3-Nitro-anilin
C_{17}H_{14}N_4O_4
Massenspektrum: m/z = 338 (M+H^{+})
(71) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Methyl-3-nitro-anilin
R,-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{18}H_{16}N_4O_4
```

```
Massenspektrum: m/z = 352 (M^{\dagger})
  (72) 3-Z-[1-(4-Brom-3-methoxycarbonyl-phenylamino)-1-methyl-
 methylen]-5-amido-2-indolinon
 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
 2-Brom-5-amino-benzoesäuremethylester
 R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 C_{19}H_{16}BrN_{3}O_{4}
 Massenspektrum: m/z = 429/431 (M+H^*)
  (73) 3-Z-[1-(4-Carbamoyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-ami-
 do-2-indolinon
 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
 4-Aminobenzamid
 R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 C18H16N4O3
 Massenspektrum: m/z = 336 (M^{+})
  (74) 3-Z-[1-(4-(Piperidino-carbonyl)-phenylamino)-1-methyl-me-
 thylen]-5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß beispiel 100(2) hergestellten Harz und 🕟 🥫
 1-(4-Amino-benzoyl)-piperidin
 R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 C_{23}H_{24}N_4O_3
 Massenspektrum: m/z = 404 (M^{+})
 (75) 3-Z-[1-(4-(2-(Diethylamino)-ethyl-carbamoyl)-phenylamino)-
 1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
 4-Amino-N-[2-(Diethylamino)-ethyl]-benzamid
 R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 C_{24}H_{29}N_5O_3
 Massenspektrum: m/z = 436 (M+H^{+})
```

```
(76) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Trifluormethyl-anilin
C_{18}H_{14}F_{3}N_{3}O_{2}
Massenspektrum: m/z = 361 (M^{*})
(77) 3-Z-[1-(3-Hydroxymethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
3-Aminobenzylalkohol
C_{18}H_{17}N_3O_3
Massenspektrum: m/z = 323 (M^{+})
(78) 3-Z-[1-(4-(Hydroxycarbonyl-phenylamino)-1-methyl-methy-
len] -5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Aminobenzoesäure
R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
C_{18}H_{15}N_3O_4
Maanenspektrum: m/z = 336 (M-H^{\dagger})
                                                  of the little
(79) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonylmethyl-3-nitro-phenylamino)-1-me-
thyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-Amino-2-nitro-phenylessigsäureethylester
R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{21}H_{20}N_4O_6
Massenspektrum: m/z = 424 (M^{+})
(80) 3-Z-[1-(3-Methoxycarbonyl-4-methyl-phenylamino)-1-methyl-
methylen]-5-amido-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
3-Amino-6-methyl-benzoesäuremethylester
R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{20}H_{10}N_{3}O_{4}
Massenspektrum: m/z = 365 (M^{+})
```

- 62 -

(81) 3-Z-[1-(3-Diethylcarbamoyl-4-methyl-phenylamino)-1-methylmethylen] -5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 3-Amino-6-methyl-benzoesäurediethylamid R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) C23H26N4O3 Massenspektrum: $m/z = 406 (M^{+})$ (82) 3-Z-[1-(3-Ethylcarbamoyl-4-methyl-phenylamino)-1-methylmethylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 3-Amino-6-methyl-benzoesäureethylamid R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) C2, H22N4O3 Massenspektrum: $m/z = 378 (M^{\dagger})$ (83) 3-Z-[1-(3-Sulfamoyl-4-methyl-phenylamino)-1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 3-Amino-6-methyl-phenylsulfonsäureamid , R_t -Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:2) C18H18N4O4S Massenspektrum: $m/z = 386 (M^{+})$ (84) 3-Z-[1-(3-Acetylamino-4-methyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-Amino-2-acetylamino-toluol R_{f} -Wert: 0,65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(85) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenylamino)-1-methylmethylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und

4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilin

Massenspektrum: $m/z = 364 (M^*)$

 $C_{20}H_{20}N_4O_3$

```
R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
C_{2}, H_{24}N_{4}O_{3}
Massenspektrum: m/z = 380 (M^{+})
(86) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidino-ethoxy)-phenylamino)-1-methyl-me-
thylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-(2-Piperidino-ethoxy)-anilin
R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
C24H22N4O3
Massenspektrum: m/z = 420 (M^{*})
(87) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-methyl-
methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
Herqestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilin
R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
C22H26N4O3
Massenspektrum: m/z = 394 (M^{+})
(88) 3-2-11-(4-(3-Piperidino-propoxy)-phenylamino)-1-methyl me-
thylen]-8-amido-2-indolinon-trifluoracetat
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-(3-Piperidino-propoxy)-anilin
R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
C_{25}H_{30}N_{4}O_{3}
Massenspektrum: m/z = 434 (M^{+})
(89) 3-Z-[1-(4-(3-(N-Benzyl-N-methylamino)-propoxy)-phenyl-
amino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-[3-(N-Benzyl-N-methylamino)-propoxy]-anilin
R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
C_{28}H_{39}N_4O_3
Massenspektrum: m/z = 470 (M^{+})
```

(90) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(1) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxcarbonyl-aminomethyl)-anilin

Massenspektrum: $m/z = 399 (M+H^*)$

Massenspektrum: m/z = 446/448 (M⁺)

 $C_{24}H_{22}N_4O_2$

(91) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chlorbenzyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(4-Chlorbenzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{25}H_{23}ClN_4O_2$

(92) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-((3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin * R_f-Wert: 0,50 (Kiesergel, Mean, lenchlorid/Methanol = 9:1) C29H32N4O5

Massenspektrum: m/z = 516 (M⁺)

(93) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl)phenylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinontrifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{28}H_{30}N_4O_4$

Massenspektrum: $m/z = 486 (M^{\dagger})$

(94) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-ethyl-aminomethyl)phenylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

PCT/EP99/03692 WO 99/62882

- 65 🛎

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-anilin R_{c} -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) C29H32N4O4 Massenspektrum: $m/z = 500 (M^{+})$ (95) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin R_r -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{27}H_{28}N_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 440 (M^{+})$ (96) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{26}H_{26}N_4O_2$ Massenspektrum: m/z = 426 (M*)(97) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-ethyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus gemäß Beispiel IV(3) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin R_t -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{27}H_{28}N_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 440 (M^{+})$ (98) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-propyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus gemäß Beispiel IV(4) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-methyl-amino-methyl)-anilin

 R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

 $C_{28}H_{30}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z = 454 (M⁺)

(99) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl)-phenyl-amino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{26}H_{25}ClN_4O_2$

Massenspektrum: m/z = 460/462 (M⁺)

(100) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(3-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{26}H_{25}ClN_4O_2$ Massenspektrum: m/z = 460/462 (M⁺)

(101) 3-Z-[1-(4-(N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und $4\cdot\cdot[N-(2,6-\text{Dichlorbenzyl})-N-\text{methyl aminomethyl}]-anilin R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) <math>C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 494/496/498 (M+2^{+}/M+4^{+})$

(102) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin R_f -Wert: 0,38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{27}H_{25}F_3N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 494 (M^{+})$

WO 99/62882

- 67 -

```
(103) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-phenylami-
no)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und
4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-anilin
R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C_{28}H_{30}N_4O_2
Massenspektrum: m/z = 454 (M^{+})
(104) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-phenylami-
```

no)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-anilin R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{29}H_{32}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 468 (M^{+})$

(105) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(1) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin C25H22N2CO

Massenspektrum: $m/z = 413 (M+H^{+})$

(106) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(1) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin $C_{26}H_{26}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 427 (M+H^{+})$

(107) 3-Z-[1-(4-(Diisopropylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Diisopropylamino-methyl)-anilin R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) $C_{24}H_{30}N_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 406 (M^{\dagger})$

PCT/EP99/03692 WO 99/62882

- 68 -

(108) 3-Z-[1-(4-(Di-n-propylamino-methyl)-phenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Di-n-propylamino-methyl)-anilin C,,H,,N,O,

Massenspektrum: $m/z = 393 (M+H^{+})$

(109) 3-Z-[1-(4-(Diisobutylamino-methyl)-phenylamino)-1-methylmethylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Diisobutylamino-methyl)-anilin R_{r} -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{26}H_{34}N_4O_2$

(110) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinontrifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(2,5,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl) -amilin Ry-Wert 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1) $C_{28}H_{28}N_{4}O_{2}$

Massenspektrum: $m/z = 452 (M^{+})$

Massenspektrum: $m/z = 434 (M^{*})$

(111) 3-Z-[1-(4-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-anilin R_{f} -Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{26}H_{24}N_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 425 (M+H^*)$

(112) 3-Z-[1-(4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und

```
4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
```

 R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{29}H_{30}N_4O_4$

Massenspektrum: $m/z = 499 (M+H^*)$

(113) 3-Z-[1-(4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluor-acetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin

(114) 3-Z-[1-(4-(N-(Ethoxycarbonylmethyl)-N-benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(Ethoxycarbonylmethyl)-N-benzyl-aminomethyl)-anilin R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{29}H_{30}N_4O_4$

Committee Commit

Massenspektrum: $m/z = 498 (M^{+})$

Massenspektrum: $m/z = 456 (M^{+})$

(115) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Hydroxyethyl))-N-benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzyl-aminomethyl)-anilin R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{27}H_{28}N_4O_3$

(116) 3-Z-[1-(4-(N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indo-linon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-anilin

***** 70 ÷

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{31}H_{37}N_5O_2$ Massenspektrum: $m/z = 511 (M^{+})$

(117) 3-Z-[1-(4-(Piperidino-methyl)-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(Piperidino-methyl)-3-nitro-anilin R_f -Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{23}H_{25}N_5O_4$ Massenspektrum: $m/z = 436 (M+H^{+})$

(118) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Harz und 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{27}H_{28}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 441 (M+H^{+})$

- (119).3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-ethyl-aminomethyl)-phenylamino)- Action (22) 1-methyl-methylenj-5-amids-2-indolinon
- (120) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (121) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (122) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (123) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl)phenylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon

PCT/EP99/03692 WO 99/62882

- 71 -

```
(124) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-phenylami-
no)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
C33H32N4O2
Massenspektrum: m/z = 517 (M+H^{+})
R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
(125) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-phenyl-
amino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon
(126) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Nitro-phenethyl)-N-isopropyl-aminome-
thyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
(127) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-amino-
methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
C_{25}H_{27}N_5O_2
Massenspektrum: m/z = 441 (M^{+})
R_{\epsilon}-Wert: 0,51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
(128) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-amino-
methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
(129) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyridin-2-yl-methyl) N-methyl-aminomethyl)-
phenylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon
(130) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyridin-3-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl)-
phenylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon
(131) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl)-
phenylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon
(132) 3-Z-[1-(4-(Dibenzylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-
methylen]-5-amido-2-indolinon
C_{32}H_{30}N_4O_2
Massenspektrum: m/z = 503 (M+H^{+})
R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
```

PCT/EP99/03692

WO 99/62882

- 72 **-**

```
(133) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Nitro-benzyl)-N-propyl-aminomethyl)-phe-
 nylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon
 (134) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl)-phe-
 nylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon
 (135) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-phenylamino)-
 1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 C_{28}H_{26}N_4O_2
 Massenspektrum: m/z = 451 (M+H^{+})
 R<sub>c</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 (136) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-
 methylen]-5-amido-2-indolinon
 C_{21}H_{20}N_6O_2
 Massenspektrum: m/z = 389 (M+H^{+})
 R<sub>c</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
 (137) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-2-yl-amino-methyl)-phenylamino)-1-me-
 thyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
(138) 3-Z-[T-(4-(N-Benzyl-N-(2,2,2-triflucrofbyd)-aminomethyl)- 3-
 phenylamino) -1-methyl-methylen] -5-amido-2-indolinon
 (139) 3-Z-[1-(4-(N-(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-N-methyl-
 aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indo-
 linon
 C27H26N4O4
 Massenspektrum: m/z = 470 (M+H^{+})
 R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 (140) 3-Z-[1-(4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-
 3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indo-
 linon
```

WO 99/62882

- 73 **-**

```
(141) 3-Z-[1-(4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-
3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indoli-
non
```

- (142) 3-Z-[1-(4-(7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-y]methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (143) 3-Z-[1-(4-(7-Fluor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (144) 3-Z-[1-(4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (145) 3-Z-[1-(4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (146) 3-Z-[1-(4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yi-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-in- 1 % 10 or or spage dolinen
- (147) 3-Z-[1-(4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (148) 3-Z-[1-(4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (149) 3-Z-[1-(4-(6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

 $C_{27}H_{26}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 439 (M+H^{*})$

 R_f -Wert: 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- (150) 3-Z-[1-(4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (151) 3-Z-[1-(4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (152) 3-Z-[1-(4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (153) 3-Z-[1-(4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (154) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (155) 3-Z-[1-(4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyra-zin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-in-dolinon
- (156) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-5, 6.7, 8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thia-zol-6-yl-methyl)-phenylamino)-i-methyl-methylen]-5-amido-2-in-dolinon
- (157) 3-Z-[1-(4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (158) 3-Z-[1-(Pyridin-3-yl-amino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (159) 3-Z-[1-(Thiazol-2-yl-amino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- (160) 3-Z-[1-(Benzimidazol-2-yl-amino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

PCT/EP99/03692 WO 99/62882

- 75 -

```
(161) 3-Z-[1-(5-Methyl-isoxazol-3-yl-amino)-1-methyl-methylen]-
 5-amido-2-indolinon
 (162) 3-Z-[1-(Imidazol-2-yl-amino)-1-methyl-methylen]-5-amido-
 2-indolinon
 (163) 3-Z-[1-(5-Methyl-pyridin-2-yl-amino)-1-methyl-methylen]-
 5-amido-2-indolinon
 (164) 3-Z-[1-(5-Brom-pyridin-2-yl-amino)-1-methyl-methylen]-
 5-amido-2-indolinon
 (165) 3-Z-[1-(2-Chlor-pyridin-5-yl-amino)-1-methyl-methylen]-
 5-amido-2-indolinon
 (166) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-
 1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 C_{23}H_{28}N_4O_2
 Massenspektrum: m/z = 392 (M^{+})
(167) 3-Z-[1-(4-(N-Isobutyl-aminomethyl)-lamino)-1-methyl- 4 (N-Isobutyl-aminomethyl)-lamino
 methylen]-5-amido-2-indolinor
 C_{22}H_{26}N_4O_2
 Massenspektrum: m/z = 378 (M^{+})
 (168) 3-Z-[1-(4-(N-Cyclohexylmethyl-aminomethyl)-phenylamino)-
 1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
C_{25}H_{30}N_4O_2
Massenspektrum: m/z = 418
R<sub>f</sub>-Wert: 0,26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)
Beispiel 2
 3-Z-[1-(4-Diethylcarbamoyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon
 2 g Harz aus dem gemäß Beispiel IVb hergestelltem Harz werden
```

analog Beispiel 1 mit 2 g 4-Aminobenzoesäureethylester in Di-

methylformamid bei 110°C umgesetzt. Das feuchte beladene Harz wird in 15 ml Dioxan und 15 ml Methanol suspendiert und mit 12 ml 1N Natronlauge 40 Stunden gerührt. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Anschließend werden 300 mg des Harzes in 3 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 0,2 ml Diethylamin, 0,5 g TBTU (O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N^,N^-tetramethyluronium-tetrafluoroborat), und 0,8 ml N-Ethyl-diisopropylamin 40 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Schließlich spaltet man das Produkt wie in Beispiel 1 beschrieben vom Harz.

Ausbeute: 61 mg,

 R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C22H24N4O3

Massenspektrum: $m/z = 392 (M^{+})$

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Benzylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

thergonialit analog Beispiel 2 mit Benzylamın

 $R_{\rm f}\text{-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Mouhanol = 9:1)} \\ C_{25}H_{22}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 426 (M^{*})$

- (2) $3-Z-[1-(4-(N-Methoxycarbonylmethyl-carbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt analog Beispiel 2 mit Glycinethylester <math display="block">R_f-Wert:\ 0,50\ (Kieselgel,\ Methylenchlorid/Methanol=9:1)$ $C_{21}H_{20}N_4O_5$ Massenspektrum: $m/z=408\ (M^*)$
- (3) 3-Z-[1-(4-Dimethylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt analog Beispiel 2 mit Dimethylamin $R_f\text{-Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)} \\ C_{20}H_{20}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 364 (M^{*})$

(4) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidino-ethyl)-carbamoyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt analog Beispiel 2 mit 1-(2-Amino-ethyl)-piperidin R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1) $C_{25}H_{29}N_5O_3$

Massenspektrum: $m/z = 448 (M+H^*)$

(5) $3-Z-[1-(4-(N-Methyl-piperazino-carbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt analog Beispiel 2 mit N-Methyl-piperazin <math display="block">R_f-Wert:\ 0,40\ (Kieselgel,\ Methylenchlorid/Methanol=4:1)$ $C_{23}H_{25}N_5O_3$

Massenspektrum: $m/z = 419 (M^{+})$

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluor-acetat

Hergestellt analog Beispiel 2 mit N,N-Diethyl-N'-methyl-ethylenglamin

 $R_{\rm p}$ What: 0,20 (Kigselgel, Methylenchlorid/Methano) $\sim 4:1)$ $C_{25}H_{31}N_5O_3$

Massenspektrum: $m/z = 449 (M^{+})$

(7) 3-Z-[1-(4-Butylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 mit Butylamin $R_f\text{-Wert: 0,80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)} \\ C_{22}H_{24}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 392 (M^{+})$

Beispiel 3

- 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzoyl-amino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- 4,5 g eines gemäß Beispiel IVb hergestellten Harzes werden

analog Beispiel 1 mit 3,4 g 4-(9H-Fluoren-9-yl-methoxycar-bonyl)-methylamino)-anilin in Dimethylformamid umgesetzt. Anschließend wird die 9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-Gruppe mit 40 ml 30%igem Piperidin in Dimethylformamid abgespalten und das Harz mehrfach gewaschen. Anschließend werden 400 mg des Harzes in 4 ml Dimethylformamid und 0,3 ml Triethylamin suspendiert und mit 0,3 ml Benzoylchlorid eine Stunde bei Raumtemperatur umgesetzt. Schließlich spaltet man das Produkt wie in Beispiel 1 beschrieben mit Trifluoressigsäure vom Harz.

Ausbeute: 25 mg,

 R_f -Wert: 0,51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{20}H_{24}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 426 (M^{+})$

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) $3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-propionyl-amino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt analog Beispiel 3 mit Propionsäurechlorid R_f-Wert: 0,52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) <math>C_{21}H_{22}N_4O_3$ Massenspektrum: $\pi_1/x=378$ (M⁺)
- (2) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-butyryl-amino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinonHergestellt analog Beispiel 3 mit Buttersäurechlorid $<math>R_f$ -Wert: 0,28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{22}H_{24}N_4O_3$ Massenspektrum: m/z = 392 (M^{*})
- (3) $3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-ethansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt analog Beispiel 3 mit Ethansulfonsäurechlorid R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) <math>C_{20}H_{22}N_4O_4S$ Massenspektrum: m/z = 413 (M-H*)

- (4) $3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-propansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt analog Beispiel 3 mit Propansulfonsäurechlorid <math>R_f$ -Wert: 0,31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{21}H_{24}N_4O_4S$ Massenspektrum: m/z=451 (M+Na⁺)
- (5) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-phenylsulfonylamino)-phenylamino-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt analog Beispiel 3 mit Phenylsulfonsäurechlorid R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{24}H_{22}N_4O_4S$ Massenspektrum: m/z = 462 (M⁺)
- (6) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt analog Beispiel 3 mit Acetylchlorid $R_t\text{-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)} \\ C_{20}H_{20}N_4O_3 \\ \text{Massenspektrum: m/z = 364 (M*)}$
- (7) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl N-phenylmethylsullonyl-amino)-phenyl-amino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Hergestellt analog Beispiel 3 mit Phenylmethansulfonsäure-chlorid R_f -Wert: 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{25}H_{24}N_4O_4S$ Massenspektrum: m/z = 475 (M-H⁺)

Beispiel 4

3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-me-thyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

8.0 g (28 mMol) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-methyl-methylen)-2-in-dolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 60 ml Dimethylform-amid gelöst und mit 6,3 g (28 mMol) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin 6 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend

gibt man 30 ml konz. Ammoniak zu und läßt 2 Stunden bei 45°C stehen. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit Ethanol und Ether gewaschen. Dann wird über eine kleine Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester/Ethanol (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 8,6 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 150-152 °C

 $C_{27}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 442 (M^{+})$

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester $C_{24}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 406 (M+H^{+})$

(2) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 $C_{18}H_{15}BrN_2O_3$

Massenspektrum: m/z = 386/385 (M)

(3) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester $C_{18}H_{15}ClN_2O_3$

Massenspektrum: m/z = 342/344 (M⁺)

(4) $3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino)-1-ethyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester <math display="block">C_{20}H_{21}N_3O_5S$

Massenspektrum: $m/z = 415 (M^{+})$

(5) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonäureme-thylester

 $C_{29}H_{29}N_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 467 (M^{+})$

Beispiel 5

3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylenl-2-indolinon-5-carbonsaure

2,3 g (5 mMol) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 50 ml Methanol und 50 ml Dioxan gelöst und mit 25 ml 1N Natronlauge 1 Stunde bei 70°C gerührt. Anschließend neutralisiert man mit 25 ml 1N Salzsäure und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.9 g (85 % der Theorie),

C26H25N3O3

Massenspektrum: $m/z = 428 (M+H^{+})$

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure $C_{23}H_{25}N_{\bar{3}}C_3$

Massenspektrum: $m/z = 392 (M+H^+)$

- (2) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure
- (3) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indoli-non-5-carbonsaure

C₁₇ H₁₃ClN₂O₃

Massenspektrum: $m/z = 327/329 (M-H^{+})$

(4) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure $C_{19}H_{19}N_3O_5S$

Massenspektrum: $m/z = 401 (M^{*})$

- 82 -

(5) $3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure <math display="block">C_{28}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: m/z = 453 (M⁺)

Beispiel 6

3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-me-thyl-methylen]-2-indolinon-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon
0,3 g 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)1-methyl-methylen]-2-indolinon-2-indolinon-5-carbonsäure werden
mit 1,2 g N-Ethyl-diisopropylethylamin in 8 ml Dimethylformamid
gelöst. Dann gibt man 0,1 g Diethylamin und 0.4 g TBTU (O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N,N,-tetramethyluronium-tetrafluoroborat)
zu und rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird
eingeengt und der Rückstand in Wasser suspendiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird eingeengt
und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol (19:1)
chromatographiert.

Ausbeute: 0,2 g (68% der Theorie),

R₁ Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethan36 = 12:1) = C₂₀N₂₄N₄O₂

Massenspektrum: $m/z = 482 (M^{+})$

Analog Beispiel 6 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) $3-Z-[1-(4-(Piperidino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5(1) hergestellten Verbindung und Diethylamin <math display="block">C_{27}H_{34}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 446 (M^{+})$

(2) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5(4) hergestellten Verbindung und Diethylamin

 $C_{23}H_{28}N_4O_4S$

Massenspektrum: $m/z = 457 (M+H^{+})$

- (3) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon
- (4) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon
- (5) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methylamino-methyl)-phenylami-no)-1-methyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon
- (6) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methylamino-methyl)-phenylami-no)-1-methyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon
- (7) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methylamino-methyl)-phenylami-no)-1-methyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon
- (8) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methylamino-methyl)-phenylami-no)-1-methyl-methylen]-5-propylcarbamoyl-2-indolinon

- (9) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methylamino-methyl)-phenylami-no)-1-methyl-methylen]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon
- (10) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon
- (11) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon
- (12) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-me-thylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon
- (13) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-propylcarbamoyl-2-indolinon

- (14) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-me-thylen]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon
- (15) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon
- (16) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon
- (17) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon
- (18) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino-1-methyl-me-thylen]-5-propylcarbamoyl-2-indolinon
- (19) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon
- (20) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-methyl-carbamoyl-2-indolinon
- (21) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon
- (22) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-diethyl-carbamoyl-2-indolinon
- (23) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-propyl-carbamoyl-2-indolinon
- (24) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon
- (25) 3-Z-(1-Phenylamino-1-methyl-methylen)-5-methylcarbamoyl-2-indolinon

(26) 3-Z-(1-Phenylamino-1-methyl-methylen)-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

(27) 3-Z-(1-Phenylamino-1-methyl-methylen)-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon

Beispiel 7

3-Z-[1-(4-Methyl-3-amino-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-ami-do-2-indolinon

130 mg 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon werden in 9 ml Methanol gelöst und mit 50 mg Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingeengt.

Ausbeute: 97 mg (70 % der Theorie),

 R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

 $C_{18}H_{18}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 322 (M^*)$

Analog Beispiel 7 wird folgenders windung bargestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidino-methyl)-3-amino-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinonHergestellt aus <math>3-Z-[1-(4-(Piperidino-methyl)-3-nitro-phenyl-amino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinonR_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1) $<math>C_{23}H_{27}N_5O_2$ Massenspektrum: m/z = 406 (M+H⁺)

Beispiel 8

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff

Mannitol

50,0 mg

Wasser für Injektionszwecke

ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 9

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirksto	off		35,0	mg
Mannit	ol		100,0	mg
Wasser	für	Injektionszwecke	ad 2,0	ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefolgegetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 10

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1)	Wirkstoff	50,0	mg
(2)	Milchzucker	98,0	mg
(3)	Maisstärke	50,0	mg
(4)	Polyvinylpyrrolidon	15,0	mg
(5)	Magnesiumstearat	2.0	mg
		215,0	mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 11

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1)	Wirkstoff	350,0	mg
(2)	Milchzucker	136,0	mg
(3)	Maisstärke	80,0	mg
(4)	Polyvinylpyrrolidon	30,0	mg
(5)	Magnesiumstearat	4.0	mg
		600,0	mq

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 12

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1)	Wirkstoff	50,0	mg
(2)	Maisstärke getrocknet	58,0	mg
(3)	Milchzucker pulverisiert	50,0	mg

- 88 -

(4) Magnesiumstearat

2.0 mg

160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 13

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1)	Wirkstoff	350,0 mg
(2)	Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3)	Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4)	Magnesiumstearat	4.0 mg
		430,0 mg.

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel 14

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff			100,0	mg
Polyethylenglykol	(M.G.	1500)	600,0	mg
Polvethvlenglykol	(M.G.	6000)	460.0	ma

WO 99/62882 PCT/EP99/03692

- 89 --

Polyethylensorbitanmonostearat 840.0 mg 2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{c}
R_3 \\
R_4 \\
R_5
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R_4 \\
R_5
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R_5 \\
R_1
\end{array}$$

in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

 R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{2-4} -Alkanoylgruppe,

 R_2 eine Carboxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die ab Position 2 bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4NR_5) = Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylsulfenyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, C_{1-3} -Al-kylsulfonyl-, Phenylsulfenyl-, Phenylsulfinyl-, Phenylsulfonyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, C_{2-5} -Alkanoylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkylamino)- C_{2-5} -alkanoyl-aminogruppe substituiert sein kann,

 R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung

bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 - $C(R_4NR_5)$ = Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C_{2-3} -Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₂₋₅-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)C₂₋₅-alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- N-(C₁₋₃-Alkyl)phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyloder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder N- $(C_{1-5}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätz-lich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Piperazino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C_{1-7} -Alkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{1-4} -Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C₁₋₄-Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- eder N-Phenyl piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylenimino-gruppen durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls

durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe subsituierte Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe ankondensiert ist,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können,

eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten 5und 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen zusätzlich durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substitutiert sein können oder an die die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

 R_s ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen durch invivo abspaltbare Reste substituiert sein können,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Aminocarbonylgruppe,

 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die ab Position 2 bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4NR_5) = Gruppe durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

 R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyloder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclopentylound Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4NR_5) = Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chler , Joom- oder Godatom,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C_{2-3} -Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Methylamino-, Dimethylamino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich eine Methylgruppe in den vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C_{2-5} -Alkanoylamino-, $N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{2-5}-alkanoylamino-, <math>C_{1-5}-Alkyl$ sulfonylamino-, $N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-5}-alkyl$ sulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -phenylsulfonylamino- oder Aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend er-

wähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils ein Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C_{1-7} -Alkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-gruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{1-4} -Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C₁₋₄ Alle, aubstimmt jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carb ry-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-,
Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe,
wobei die Phenylgruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyloder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chloroder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder
trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder
verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung
durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die

vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch eine Aminogruppe subsituierte Pyrazino- oder Thiazologruppe ankondensiert ist,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen dur besin Flagge,
"Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- Methoxy- oder Mitrogruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Pyridylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylgruppe, an die über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

 R_5 ein Wasserstoffatom eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

- 97 -

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in denen

 R_2 in Position 5 steht,

deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ in 5-Stellung eine Aminocarbonylgruppe,

 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die endständig durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

 R_4 ein Wasserstoffstom eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4NR_5)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5- bis 6-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5 bis 7-gliedri-

gen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe, die durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkylen-iminogruppe substituiert ist, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Amino-,
Methylamino- oder Ethylaminogruppe substituiert sind, die
jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine Benzyloder Phenylethylgruppe substituiert ist, wobei der Phenylteil
der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-,
Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-,
Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch
Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

 R_{5} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

- 5. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen
- X ein Sauerstoffatom,
- R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ in 5-Stellung eine Aminocarbonylgruppe,

R, ein Wasserstoffatom oder eine C,-4-Alkylgruppe,

R, eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylamino-, $Di-(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5 bis 6-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe oder durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Methyle oder in ylgruppe die jeweils durch eine phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 5 bis 7-gliedrige to Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Amino-, Methylamino- oder Ethylaminogruppe substituiert sind, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine Benzyl-gruppe substituiert ist und in der der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert, durch Methyl- oder Methoxygruppen disubstituiert oder durch Methyl- oder Methoxygruppen trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

 R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

- 6. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:
- (a) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

and the second second and the second second

- (d) 2-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-met yl-methylem]-5-amido- 2-indolinon,
- (e) 3-Z-(1-Phenylamino-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chlorbenzyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-me-thyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

4.53

- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (1) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und
- (m) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-phenylamino)-1-methyl-methylen)5-amido-2-indolinon

sowie deren Isomere und deren Salze.

- 7. 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und dessen Salze.
- 8. 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und dessen
 - 9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8.
 - 10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
 - 11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein Salz gemäß Ansprüch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.
 - 12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege

- 102 -

eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein Salz gemäß Anspruch 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

- 13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß
- a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_2$$
 X
 R_2
 X
 R_6
 X
 X
 X
 X

in der

X und R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, R_2 ' die für R_2 in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzt,

 R_6 ein Wasserstofietom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamyruppe, wobei einer der Reste R_2 oder R_6 auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R_2 oder R_6 die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z_1 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$H - N < R_4$$
 (III),

in der

 R_4 und R_5 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend von einer so er-

haltenen Verbindung eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die R_2 eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Aminocarbonylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

HO-CO
$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_5
 R_1

in der

 R_1 und R_3 bis R_5 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$H = (R_1NR_2)$$
 (V)

in der

 R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-3} -Alkylgruppen bedeuten, amidiert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird, oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmassmatische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nat Application No PCI/EP 99/03692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D209/34 C07E C07D209/30 C07D403/12 CO7D417/12 C07D401/12 A61K31/425 A61K31/47 A61K31/415 A61K31/40 A61K31/44 A61K31/55 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 CO7D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Category ' Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages P,X 1-5,9-12WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD.) 1 April 1999 (1999-04-01) claims 1,15-21; examples 26,38 1-5,9-12 Α WO 96 40116 A (SUGEN, INC.) 19 December 1996 (1996-12-19) claims WO 98 07695 A (SUGEN, INC.) 1-5,9-12 Α 26 February 1998 (1998-02-26) abstract; claims 5-11 us 4 145 422 A (M. WINN ET AL.) 20 March 1979 (1979-03-20) claim 1 Patent family members are listed in annex. X Further documents are listed in the continuation of box C. Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-ments, such combination being obvious to a person skilled "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 13/10/1999 5 October 1999 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 Hass, C

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PC:/EP 99/03692

C.(Continu	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BE 838 623 A (SOCIETA ITALO-BRITANNICA L. MANETTI - H. ROBERTS & C.) 16 June 1976 (1976-06-16) claim 1	1
,		
	· .	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

formation on patent family members

PCi/EP 99/03692

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
WO	9915500	Α	01-04-1999	AU	9740798 A	12-04-1999
WO	9640116	A	19-12-1996	US	5880141 A	09-03-1999
				AU	706597 B	17-06-1999
				AU	6044196 A	30-12-1996
				BR	9606410 A	30-12-1997
				CA	2192797 A	19-12-1996
				EP	0769947 A	02-05-1997
				EP	0934931 A	11-08-1999
				HU	9701694 A	28-06-1999
				JP	10504323 T	28-04-1998
				NO	965377 A	12-02-1997
				NZ	310109 A	28-01-1999
				US	5792783 A	11-08-1998
				US	5883116 A	16-03-1999
				US	5834504 A	10-11-1998
				US	5886020 A	23-03-1999
				US	5883113 A	16-03-1999
WO	9807695	A	26-02-1998	AU	4155697 A	06-03-1998
				EP	0929520 A	21-07-1999
US	4145422	Α	20-03-1979	US	4176191 A	27-11-1979
BE	838623	Α	16-06-1976	NON		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen PC i / EP 99/03692

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D209/34 C07D209/30 C07D401/12 C07D403/12 C07D417/12 A61K31/415 A61K31/425 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/40 A61K31/55 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 CO7D Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. Katecone 1-5,9-12 P,X WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD.) 1. April 1999 (1999-04-01) Ansprüche 1,15-21; Beispiele 26,38 1-5,9-12 WO 96 40116 A (SUGEN, INC.) Α 19. Dezember 1996 (1996-12-19) Ansprüche WO 98 07695 A (SUGEN, INC.) 1-5,9-12 Α 26. Februar 1998 (1998-02-26) Zusammenfassung; Ansprüche 5-11 US 4 145 422 A (南. 智慧屬 副下成..) Α 20. März 1979 (1079-03-20) Anspruch 1 Siehe Anhang Patentfamilie Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu X entnehmen "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erschelnen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 13/10/1999 5. Oktober 1999 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Hass, C Fax: (+31-70) 340-3016

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen
PC+/EP 99/03692

		PCI/EP 99	/ U3092
<u> </u>	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		r
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komme	enden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BE 838 623 A (SOCIETA ITALO-BRITANNICA L. MANETTI - H. ROBERTS & C.) 16. Juni 1976 (1976-06-16) Anspruch 1		1

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlicht.

, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter nales Aktenzeichen PCI/EP 99/03692

In Fischerchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO	9915500	Α	01-04-1999	AU	9740798 A	12-04-1999
WO	9640116	Α	19-12-1996	US	5880141 A	09-03-1999
				AU	706597 B	17-06-1999
				AU	6044196 A	30-12-1996
				BR	9606410 A	30-12-1997
				CA	2192797 A	19-12-1996
				EP	0769947 A	02-05-1997
				EΡ	0934931 A	11-08-1999
				HU	9701694 A	28-06-1999
				JP	10504323 T	28-04-1998
				NO	965377 A	12-02-1997
				NZ	310109 A	28-01-1999
				US	5792783 A	11-08-1998
				US	5883116 A	16-03-1999
				US	5834504 A	10-11-1998
				US	5886020 A	23-03-1999
				US	5883113 A	16-03-1999
WO	9807695	Α	26-02-1998	AU	4155697 A	06-03-1998
				EP	0929520 A	21-07-1999
US	4145422	Α	20-03-1979	US	4176191 A	27-11-1979
BE	838623	A	16-06-1976	KEIN	. VE	